

小児における血中トリヨードサイロニン の生理的・病的動態について

生理的・病的状態における血中 T_4 値と T_3 の持つ意義

金沢大学大学院医学研究科小児科学講座 (主任：中島博徳教授)

竹 谷 徳 雄

(昭和51年2月13日受付)

1952年 Gross ら¹⁾ によってトリヨードサイロニン (T_3) が発見されて以来、 T_3 はサイロキシン (T_4) に比し、血中レベルはその約2%と微量で、かつ生物学的活性が3~4倍と高く²⁾、 T_3 の重要性に注目が向けられてきた。更に1970年 Braverman ら³⁾ によって T_4 は末梢で 5'-monodeiodination を受け、 T_3 が産生される事が証明された。 T_4 から T_3 への変換は T_3 産生量の40~80%^{4,5)} に達し、 T_3 が活性型の甲状腺ホルモンではないかという考えが導かれている。現在、血中 T_4 、 T_3 、甲状腺刺激ホルモン (TSH) がラジオイムノアッセイ (RIA) により容易に、かつ微量まで測定されるようになり、種々の病態における血中 T_4 、 T_3 、TSH の動態が明らかにされつつある。また T_4 の 5-monodeiodination によって生じる不活性型 3, 3', 5'-triiodothyronine (r T_3) の測定⁶⁾ も可能となり、 T_4 、 T_3 との同特測定より T_4 の inactivating metabolic pathway⁷⁾ の意義が論じられるに至った。しかしこれらの新しい測定法の確立と甲状腺ホルモン動態に関する作業仮説は、今後具体的な生理的・病的動態の検討成績から実証されねばならず、その意味では現在ようやくその第一歩を踏み出した段階にすぎない。

そこで著者は小児における血中 T_3 を測定⁸⁾ し、 T_4 、TSH 濃度との関連において、正常小児の血中濃度とその年齢による変動、TSH の T_4 、 T_3 分泌に及ぼす影響、下垂体 TSH 分泌抑制の効果に対する T_4 、 T_3 のフィードバック作用の相異を明らかにし、更に甲状腺機能亢進症、原発性甲状腺機能低下症、subclinical hypothyroidism の状態を示す小児慢性甲状腺炎、下垂体性小人症、及び神経性食思不振症の病態を検討し、以上の生理的・病的動態より得られた知

見をもとに TSH 放出ホルモン (TRH)、TSH、 T_4 、 T_3 の分泌動態の相互関係を総括検討した。

対 象

1) 正常小児における血中 T_3 値測定に、新生児 (3~9日) 18例、乳児 (1カ月~1才) 10例、幼児 (1~6才) 31例、学童 (6~12才) 43例、思春期 (12~20才) 21例、計123例の健康小児を対象とした。男女比はほぼ同数である。また比較対照として成人17例、妊娠10カ月の妊婦10例を併せて測定した。

2) TSH の T_4 、 T_3 分泌に及ぼす影響を検討するために、健康男児2例 (12, 13才) を対象とした。

3) T_4 と T_3 の下垂体 TSH 分泌抑制効果の比較検討に健康小児8例 (12~20才、男6、女2名) を T_4 投与群、 T_3 投与群各4例に分けて、それぞれの対象とした。

4) 甲状腺機能亢進症の当科外来で6カ月以上、2年6カ月まで経過の追えたバセドウ病8例 (6~17才、男1、女7名)、 T_3 -thyrotoxicosis 1例 (9才女児)、Hashitoxicosis 6例 (9~15才、全例女児) を対象とした。バセドウ病と Hashitoxicosis の鑑別は甲状腺針生検による組織像、及び臨床所見に基いた。

5) 原発性甲状腺機能低下症に、L- T_4 の補充療法を受けている11例 (1~19才、男4、女7名) を対象とした。成因は無甲状腺3例、異所性甲状腺4例、有機化障害1例、母乳中の ^{131}I による障害1例、成因未確定2例である。

6) subclinical hypothyroidism にある初期の小児慢性甲状腺炎に、TRH 試験で TSH 過大反応 (Max. TSH 35 $\mu\text{U}/\text{ml}$ 以上) を示した10例 (10~17才、

Physiologic and Pathologic Metabolism of Triiodothyronine in Infancy, Childhood and Adolescence. Tokuo Taketani, Department of Pediatrics (Director; Prof. H. Nakajima), School of Medicine, Kanazawa University.

男2, 女8名)を対象とした。

7) 下垂性小人症に, ヒト成長ホルモン (Crescormon®) の補充療法を受けている8例 (3~19才, 全例男児)を対象とした。この中の3例は hypothalamic hypothyroidism である。

8) 神経性食思不振症に, 当科入院加療を受けた4例 (13~14才, 全例女児)を対象とした。内分泌機能検査は入院1週間以内に行なわれている。

方 法

1) T_3 , T_4 -I, T_4 , TSH の測定にはそれぞれ, T_3 -RIA キット (ダイナボット, 正常値 $0.9 \sim 2.0 \text{ ng/ml}$), カラム T_4 -I (オックスフォード, $3.0 \sim 6.6 \mu\text{g/dl}$), RIA-Mat T_4 (第一アイソトープ, $5.0 \sim 13.7 \mu\text{g/dl}$), TSH-RIA キット (第一アイソトープ, basal TSH $10 \mu\text{U/ml}$ 以下)を用いた。

2) TSH の T_4 , T_3 分泌に及ぼす影響を検討するために, ウシ TSH (Thyotropar®) 10 IU を筋注し, 負荷前, 負荷後2, 4, 6, 8, 10, 24, 72, 120時間後に採血し, 血清分離後 -20°C にプールして, T_4 , T_3 をそれぞれ同一キットで測定した。

3) T_4 と T_3 の下垂体 TSH 分泌抑制効果の比較検討は, 末梢での T_4 より T_3 への変換, および TRH 試験に伴う T_4 の上昇を極力少なくする目的で, 試験開始前1週間前より終了時まで PTU 200 mg の内

服を継続させた。 T_4 は 2 mg を1回投与, T_3 は $50 \mu\text{g}$ を12時間間隔で2回投与し, その前後で TRH 試験を経時的に施行し, 投与前の TSH 分泌レベルからの抑制程度を追跡した。TRH 試験は T_4 又は T_3 の負荷前48時間, 負荷後4, 24, 48, 72時間にそれぞれ

TRH (TRH 注射液タナベ) $250 \mu\text{g}$ を静注し, 0, 30, 180分に採血し, 方法2)と同様血中 TSH, T_4 , T_3 をそれぞれ同一キットで測定した。

成 績

I. 生理的動態の検討

1. 正常小児の血中 T_3 濃度および年齢による変動 (図1)

新生児 (3~9日) では平均値 $1.40 \pm 0.26 \text{ ng/ml}$ を示し, 乳児 1.56 ± 0.28 , 幼児 1.49 ± 0.20 , 学童 1.52 ± 0.17 , 思春期 $1.48 \pm 0.25 \text{ ng/ml}$ に比しやや低値を示したが, 有意差は認められず, 従って年齢に差を認めなかった。また成人17例の平均値 $1.39 \pm 0.17 \text{ ng/ml}$ に比しやや高値であったが, 有意差は認められなかった。また性差に関しては思春期において男子 1.43 ± 0.17 , 女子 $1.51 \pm 0.24 \text{ ng/ml}$ とほとんど差がなく, 他の年齢に於ても差を認めなかった。一方妊娠10カ月の妊婦に於ては平均値 $1.74 \pm 0.34 \text{ ng/ml}$ と成人値に比較して高値を示したが, 有意差は認められなかった。

2. TSH の T_4 , T_3 分泌に及ぼす影響 (図2)

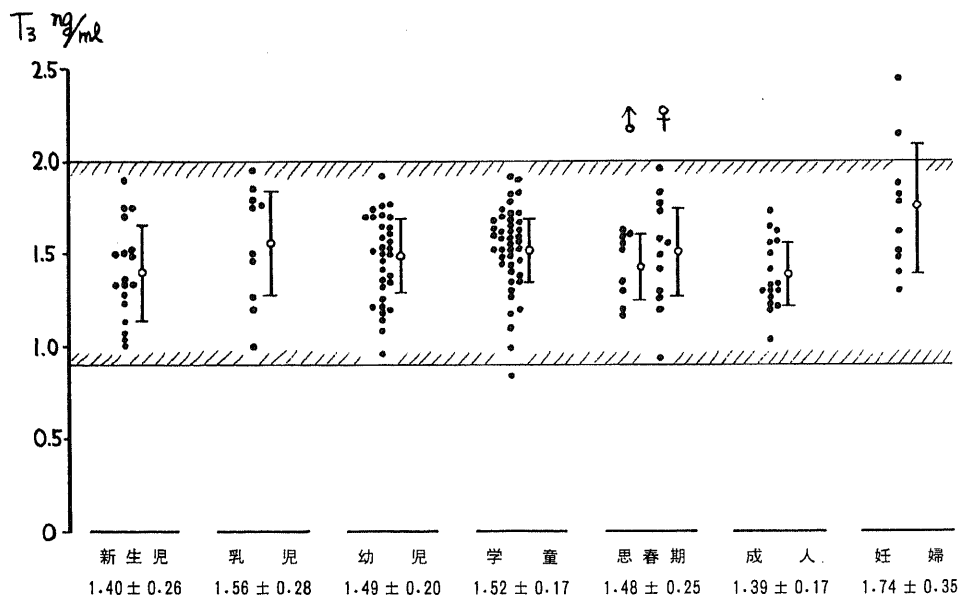


図1: 各年齢における血中 T_3 値

TSH 負荷前の血中 T_4 , T_3 濃度を100%として T_4 , T_3 の経時的変動を見ると, T_4 は負荷後24時間でピークに達し, 平均+158%の上昇を示した. その後緩徐に減少し, 120時間でなお+118%の上昇を認めた. これに対し T_3 は負荷前8時間でピークに達し, 平均+300%の上昇を示した. その後速やかに減少するが, 120時間まで T_3 の優位が持続した.

3. T_4 と T_3 の下垂体 TSH 分泌抑制効果の比較検討

1) 負荷後の血中 T_4 , T_3 の変動

T_4 負荷群では血中 T_4 は(図3) 2~4時間で+243%のピークに達し, 以後72時間わずかの減少傾向はあるが, 高い血中レベルを維持した. これに対し血中 T_3 は(図4) 負荷前平均1.28から72時間後1.61ng/mlと軽度の上昇傾向を示すにすぎなかった.

一方 T_3 負荷群では血中 T_3 は(図5) T_3 50 μ gの2回の負荷に一致して, 2時間後+461%のピークに達し, 以後急速に減少して, 48時間でほぼ正常域に戻った. T_3 負荷後の血中 T_4 は(図6) 前値よりゆるやかな減少傾向を示した. すなわち T_4 投与では血中 T_4 の急上昇と持続的高値が見られ, T_3 投与では血中 T_3 の急上昇とすみやかな低下が見られ, T_4 の T_3 値への影響, T_3 の T_4 値への影響は少なかった.

2) TRH 試験における TSH 分泌への影響(図7)

basal TSH の推移については, T_4 , T_3 の負荷により低下し, 72時間まで低下が持続した. basal TSH の抑制は T_3 投与群でより顕著であった. TRH 試験による TSH 反応の極大値を負荷前を100%として表わすと, 血中レベルの上昇に一致して, 負荷後4時間で反応が有意に抑制された ($P<0.05$). この時点で既に T_3 の抑制効果は T_4 のそれより大きく, 24時間では T_3 の抑制18.5%, T_4 45.0%と両者に著しい差が認められた ($P<0.01$). この差は以後72時間まで持続し, T_3 の TSH 分泌抑制効果は T_4 に比しより急速で, かつ血中レベルが正常になった48~72時間でも持続していた. T_4 の抑制効果は T_3 に比して弱いことが明らかに有意であり, 4時間の急速な効果と, その後72時間までの緩やかな抑制効果の2相性に特徴が見られ, T_3 負荷での急速な抑制とその持続パターンとは異なっていた.

II. 甲状腺疾患および視床下部下垂体疾患における病態の検討

1. 甲状腺機能亢進症の治療中の血中 T_3 濃度の変動とその臨床的意義

1) バセドウ病(表1)

治療前血中 T_4 , T_3 は高値を示し, 特に T_3 の上昇が著しく T_4/T_3 比の低下を認めた. この時点での TRH 試験は症例②を除き TSH 無反応, 正常反応例

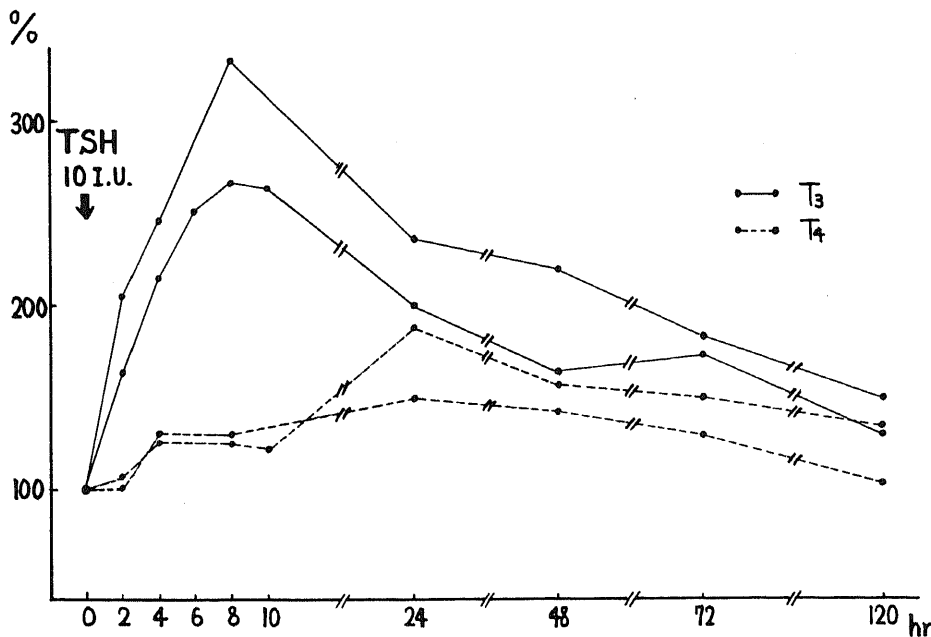


図2: TSH の T_4 , T_3 分泌に及ぼす影響

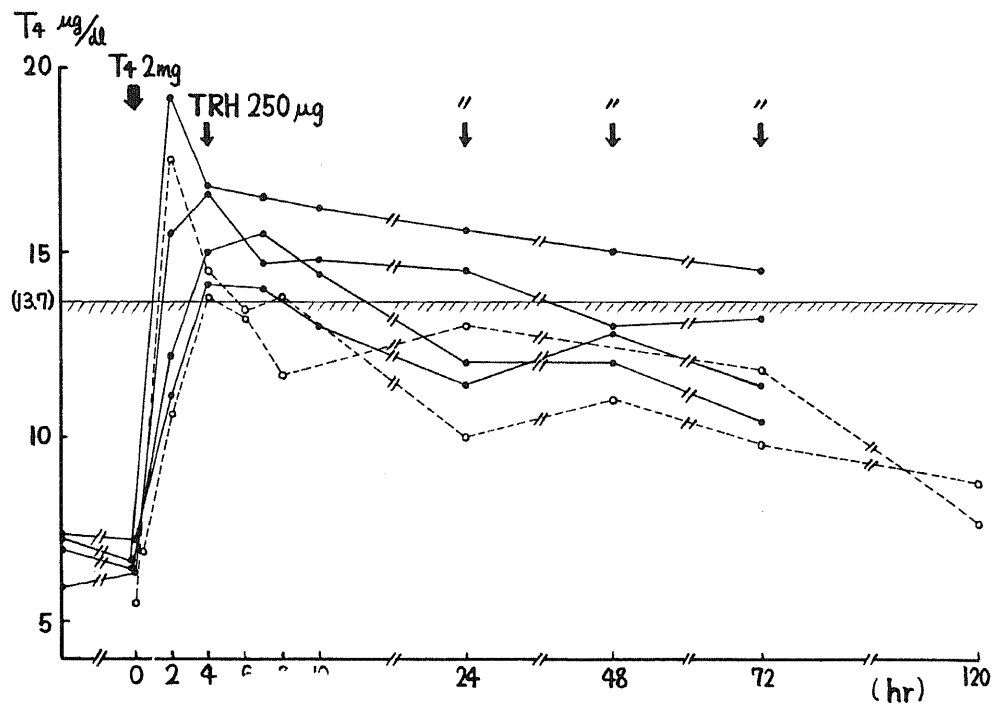


図3: T_4 負荷後の血中 T_4 の変動

(注) 破線は TRH 試験を施行しない T_4 単独投与群

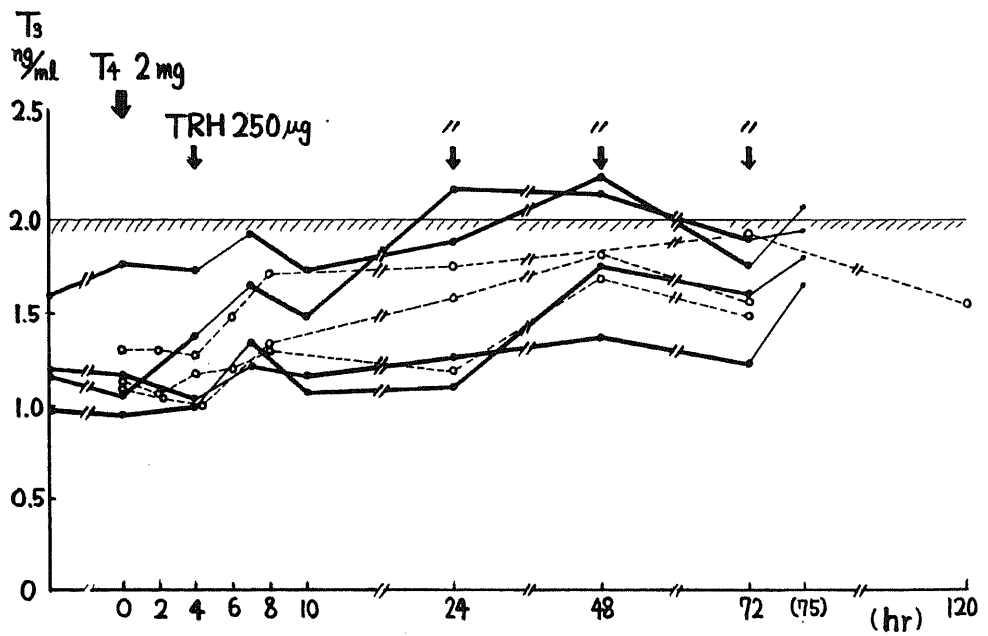


図4: T_4 負荷後の血中 T_3 の変動

(注) 破線は TRH 試験を施行しない T_4 単独投与群

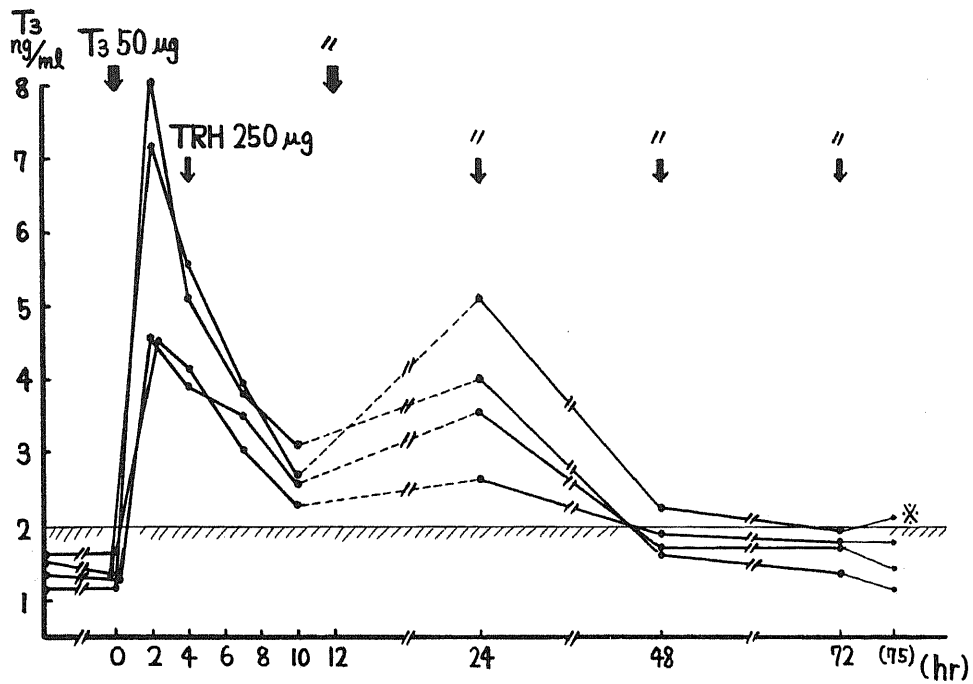


図5: T_3 負荷後の血中 T_3 の変動

(注) *, TRH 試験で T_3 投与後4, 24時間に
TSH 分泌抑制が見られなかった1例

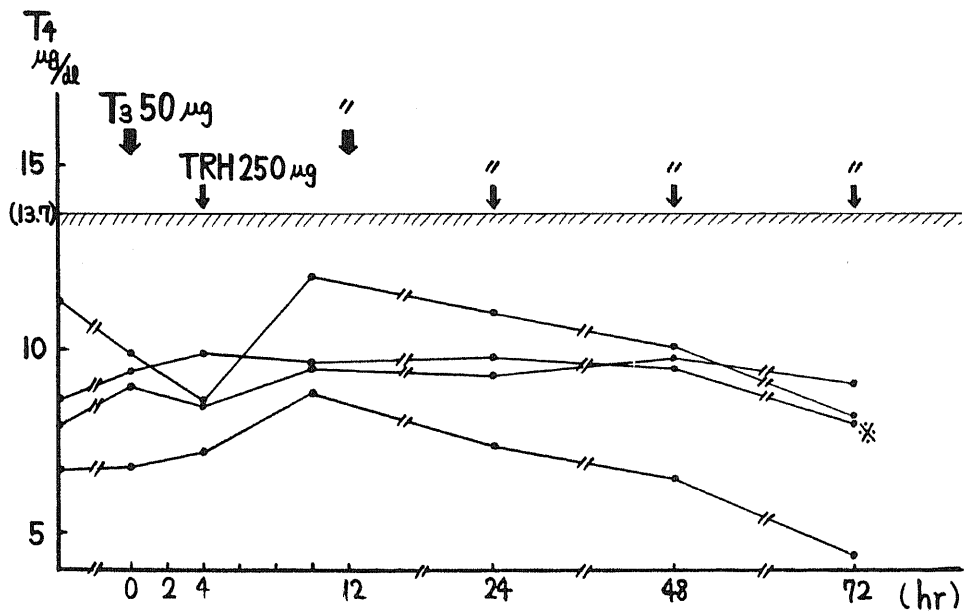


図6: T_3 負荷後の血中 T_4 の変動

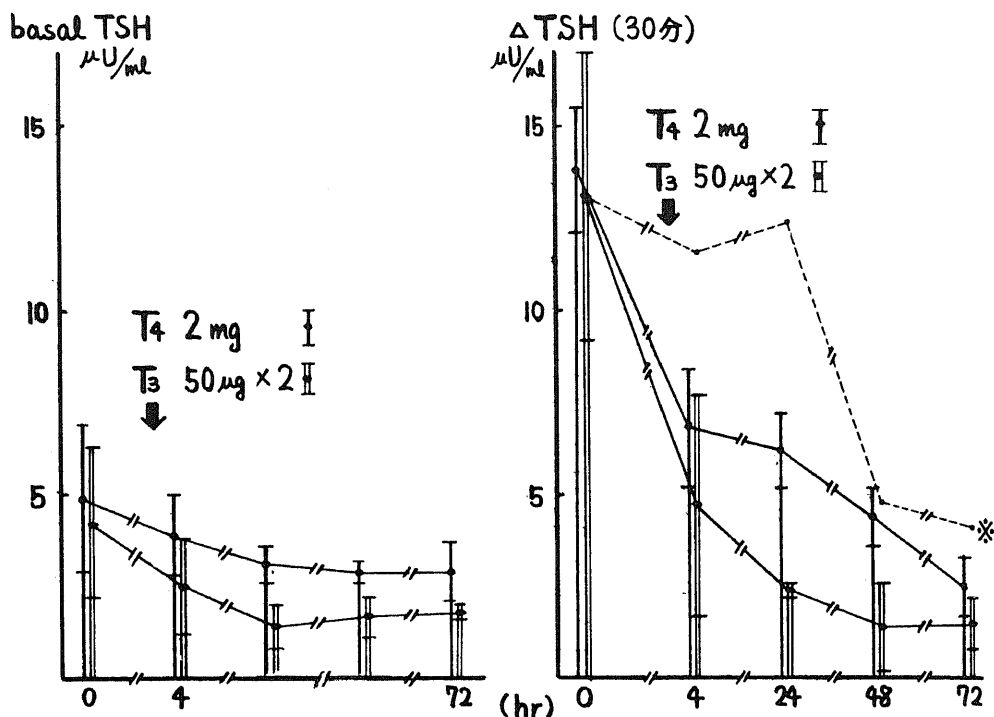


図7: T₄, T₃ の TRH 試験における TSH 分泌への影響

(注) 24, 48時間で T₄, T₃ の TSH 分泌抑制効果に有意差 ($P < 0.01$, $P < 0.05$) を認める

②も T₃ 抑制試験では陰性を示した。PTU 治療開始後 T₄ は 1~2 カ月で正常化し、T₃ も並行して低下し、T₄/T₃ 比は上昇する。症例①は治療 2 カ月で T₄ が 1~2 μg/dl まで低下し、T₃ はなお正常範囲にあったが、TRH 試験に TSH 過大反応を示し投薬を中止した。しかし 4 カ月後再発をきたした。また 2 年以上の長期治療例では、T₄ が正常~正常下限を示したのに比し、T₃ が 2~4 ng/ml と高値となり T₄/T₃ 比の低下を認めた。2 年間不完全治療を受けその後来院したバセドウ病・症例⑧は治療 1 カ月で T₄ は正常化するも、T₃ はなお 3.24 ng/ml と高値を示し、この T₃ 優位は 1 年後 PTU の減量にて再発するまで変らなかった。

2) T₃-thyrotoxicosis (表 1)

初診時 T₃ 異常高値、¹³¹I-T₃ RSU 正常、¹³¹I-甲状腺摂取率高値、T₃ 抑制試験陰性と機能亢進症を示すも T₄ 値は正常で、PTU 治療後血中レベルは低下

するも T₃ 優位に变りはなかった。なお入院時の甲状腺針生検による病理所見は過形成のみであったが、治療 7 カ月後にはび慢性の慢性甲状腺炎と思われる組織像を示し、この変化は PTU の作用なのか、基礎疾患の進展なのか不明であった。

3) Hashitoxicosis (表 2)

治療前の血中 T₄, T₃ 濃度はバセドウ病とほとんど変わらないが、比較的少量の PTU 治療で、早期に T₄ は正常化した。しかし T₄ の正常化に対し、T₃ は 6 例中 5 例で高値を示し、この T₃ 優位の血中ホルモンレベルは持続、増強した。よって T₄/T₃ 比は低下した。症例⑭はスミルノフの棄却検定で有意の高値 ($P < 0.05$) を示したので除くと、5 例の T₄/T₃ 比の平均値は正常者と危険率 1%、バセドウ病と危険率 5% で有意の低下を示した。しかし症例⑭も治療経過とともに T₃ 優位となった。

以上、過形成の病理組織像の中に典型的な慢性甲状腺炎の像を混じた Hashitoxicosis、及び PTU で

表1: 甲状腺機能亢進症 (バセドウ症)

症 例	年齢・性 (Yr)	治 療 開 始 時				PTU 単独投与・T ₄ 正常化						経 過	
		T ₄ -I (μg/dl)	T ₃ (ng/ml)	T ₄ /T ₃	TRH 試験	投与量 (mg/kg)	期間 (m)	T ₄ -I (μg/dl)	T ₃ (ng/ml)	T ₄ /T ₃	TRH 試験	再発 (m後)	T ₃ の 変 動
① H. T.	9・♀	14.0	4.45	31.4	無	6	1	4.9 ±0.6	1.99 ±0.1	25.1	過大	(+) 7	8ヵ月 正 常
② S. M.	12・♀	12.6	>8.0	<15.7	正常	6	1.5	4.6 ±1.0	1.7 ±0.1	27.0		(+) 4	15ヵ月 正 常
③ K. O.	12・♀	11.1	4.77	23.2	無	7	2	5.1 ±1.3	1.59 ±0.1	32.0		(-)	15ヵ月 正 常
④ H. S.	12・♀	8.9	6.85	12.9	無	4	0.5	5.4 ±1.6	1.63 ±0.2	33.1	正常	(+) 19	24ヵ月 T ₃ のみ↑
⑤ A. T.	13・♀	15.6	>8.0	<19.5	無	6-8	1.5	5.0	1.72	29.0	無	(+) 7	
⑥ N. M.	15・♀	11.0	7.50	14.6	無	5	5	5.3	1.95	27.1		(+) 13	再発中
⑦ S. H.	17・♂	7.3	3.10	23.8	無	6	1	4.8 ±1.0	1.76 ±0.2	27.2	無	(-)	24ヵ月 T ₃ のみ↑
Mean ± S. D.		11.5 ±2.8	6.09 ±1.9	20.1 ±6.5				5.0 ±0.2	1.75 ±0.1	28.6 ±2.8			
⑧ Y. W.	6・♀	10.7	4.05	26.4	無	8	1	4.8 ±2.2	3.24 ±0	14.8	無	(+) 12	再発中
⑨ H. A.	9・♀	5.0	>8.0	6.2	無	3	1	3.4 ±0.7	2.62 ±0.1	12.9	無	12ヵ月後T ₄ , T ₃ 4.6±0.8 5.5±0.5	

(注) 症例⑥, 2年間不完全治療を受け, 機能亢進症にて来院したバセドウ病
 症例⑨, T₃-thyrotoxicosis と診断された
 1例

2年以上にわたって治療を受けたバセドウ病に於て, T₃ 優位の血中ホルモンレベルを示し, T₄ の正常化を指標に PTU を減量した例では早晚再発を認めた.

2. 原発性甲状腺機能低下症における T₄ による
 補充療法中の血中 T₃ 値と T₄, TSH との関連性

表3に示される如く, 症例によって血中ホルモンレベルに差を認めるが, ほぼ全例 T₄ (PBI), T₃ 共に低値を示した. これら11例に L-T₄ で補充療法を行ない, TRH 試験に TSH が正常反応を示す時の T₄ 量を適正維持補充量とすれば, 投与量は(図8)年齢とともに体表面積当り188より105μgと減少し, その量での T₄/T₃ 比は大概正常範囲に入る. しかし年齢が低い程 T₄/T₃ 比は低く, 年齢とともに上昇した. また TRH 試験に無反応を示す過剰投与では T₄/T₃ 比は著しく上昇し, 過大反応を示す過少投与では著しく低下する.

一方この適正維持補充量を投与した時の血中 T₄,

T₃ は(図9)乳幼児で正常上限を超え, 年長児ではほぼ正常範囲に入った. TSH 分泌を正常化させるに必要な血中ホルモンレベルは, 乳幼児程高い事が示された.

3. subclinical hypothyroidism を示す小児慢性甲状腺炎における甲状腺ホルモンの動態(表4)

全例甲状腺腫を主訴とし, 臨床的に明らかな機能低下の症状を有しない. T₄ は正常〜低値を示し, T₃ はほぼ正常範囲にあるがバラツキが大きい. しかし T₄/T₃ 比の低下より T₃ 優位であり, 特に basal TSH の上昇を来した症例③④〜⑥で顕著であった. また T₃ 値より T₄ 値と TSH 上昇との間に逆相関が認められた.

4. 下垂体性小人症と神経性食思不振症における
 甲状腺ホルモン動態と末梢組織の代謝との関連性

1) 下垂体性小人症(表5)

表 2: 甲状腺機能亢進症 (Hashitoxicosis)

症 例	年齢・性 (Yr)	治 療 開 始 時				PTU 単独投与・T ₄ 正常化						経 過	
		T ₄ -I (μg/dl)	T ₃ (ng/ml)	T ₄ /T ₃	TRH 試験	投与量 (mg/kg)	期間 (m)	T ₄ -I (μg/dl)	T ₃ (ng/ml)	T ₄ /T ₃	TRH 試験	再発 (月後)	T ₃ の 変 動
⑩M.O.	9・♀	11.7	5.25	22.2	無	4	3	5.4 ±0.5	2.54 ±0.7	21.1	無	(-)	24ヵ月 T ₃ なお↑
⑪M.N.	10・♀	10.4	6.8	15.3	無	6	1.5	5.3 ±0.8	2.51 ±0.3	21.1		(-)	7ヵ月 T ₃ なお↑
⑫M.E.	12・♀	12.0	6.75	17.7	無	5.7	0.5	4.1 ±1.4	2.71 ±0	15.1		(+) 4	7ヵ月 T ₃ なお↑
⑬Y.T.	13・♀	10.5	4.90	21.4	無	4.3	1	6.2 ±0.2	2.85 ±0.1	21.0		(+) 6	再発中
⑭A.N.	14・♀	7.1	2.45	28.9	無	4	1	5.8	1.58	36.7	無	(+) 13	18ヵ月後 よりT ₃ ↑
⑮K.A.	15・♀	12.7	>8.0	<15.8	無	2	1	4.8 ±1.6	3.45 ±0.4	13.9	無	(+) 5	30ヵ月 T ₃ なお↑
Mean ± S. D.		10.7 ±1.9	5.69 ±1.9	20.2 ±5.1				5.21 ±0.7	2.59 ±0.6	21.4 ±7.1			

(注) 症例⑬, T₄/T₃比が棄却検定で有意の高値
(P<0.05)を示し, 除くと5例の平均値は
18.8±4.0

表 3: 原発性甲状腺機能低下症

症 例	年齢・性 (Yr)	初診時 年 令	成 因	¹³¹ I-摂取 率 (%)	スキャン	抗甲状腺 抗体	Chol (mg/dl)	T ₄ -I (μg/dl)	T ₃ (ng/ml)	TSH (μu/ml)
⑯A.M.	1・♂	5m	無甲状腺	0	(-)	(-)	132	0.6	<0.25	>500
⑰N.O.	2・♀	1yr 9m	異所性甲状腺	4.8	舌根部	(-)	190	1.9		
⑱A.S.	5・♂	3m	無甲状腺	5.6	(-)	(-)	134	(PBI) 0.7	<0.25	
⑲A.T.	6・♀	5yr 2m	?		軽 度	M:6400× T:400×	180	0.2	<0.25	>500
⑳U.M.	8・♀	10m	無甲状腺	9	(-)	(-)	413	6 yr 2 週間投薬中止 2.1	0.65	
㉑Y.K.	10・♀	5yr	有機化障害	50% (3 hr) 75%放出		(-)	233	10 yr 1 ヶ月投薬中止 2.4	1.45	73
㉒T.T.	11・♀	7yr	異所性甲状腺		舌根部	(-)	217	0.17	0.43	
㉓N.U.	12・♂	3m	?			(-)		(PBI) 0.1		
㉔M.N.	13・♂	4yr	異所性甲状腺	11.1	舌根部	(-)		11yr 時 1 ヶ月投薬中止 0.4	<0.25	>500
㉕U.T.	18・♀	7yr	異所性甲状腺		舌根部					
㉖E.O.	19・♀	3yr	母乳中 ¹³¹ I			(-)		17yr 時 1 ヶ月投薬中止 0.3	<0.25	>500

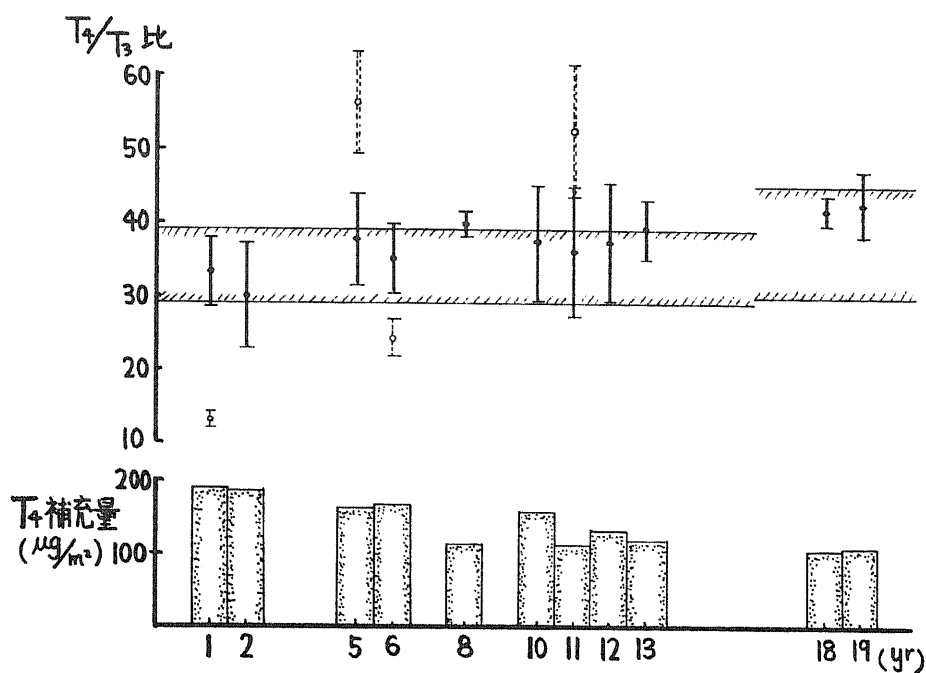


図8： 原発性甲状腺機能低下症治療における T_4 適正維持補充量、及び血中 T_4/T_3 比と年齢との関係

(注) 単一波線、過少投与 (basal TSH の上昇を来たす量、左から $166 \mu g/m^2$, $100 \mu g/m^2$)
 2重波線、過剰投与 (TRH 試験に TSH 無反応を来たす量、左から $248 \mu g/m^2$, $268 \mu g/m^2$)

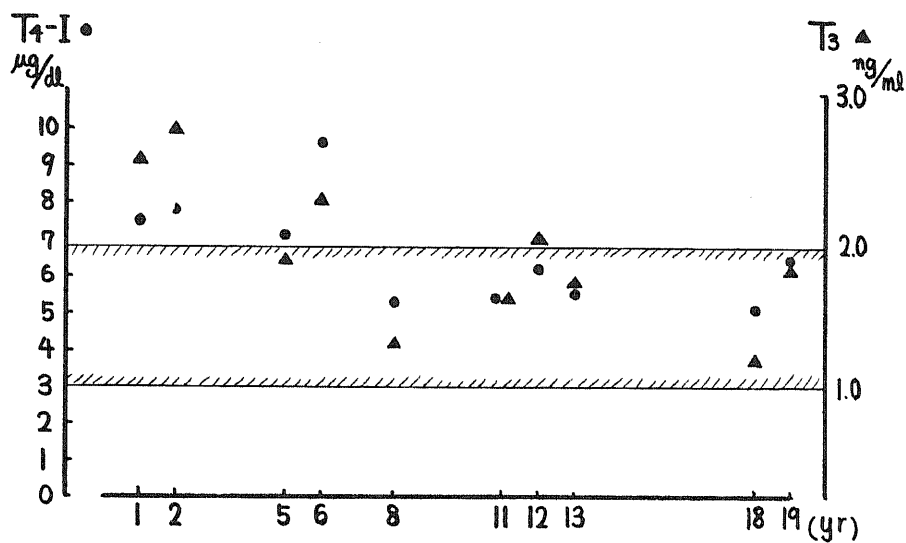


図9： T_4 適正維持補充療法中の血中 T_4-I , T_3 レベル

表 4 : subclinical hypothyroidism を示した小児慢性甲状腺炎

症 例	年齢・性 (Yr)	診 断	T ₄ -I (μ g/dl)	T ₃ (ng/ml)	T ₄ /T ₃	basal TSH (μ u/ml)	TRH 試験 Max TSH (μ u/ml)
②7 K. I.	10・♀	慢性甲状腺炎	3.9	1.32	29.5	3.5	67.0
②8 U. T.	10・♂	"	4.4	2.19	20.0	10.0	75.0
②9 K. M.	11・♀	"	3.1	2.11	14.7	30.1	150.0
③0 H. S.	14・♀	"	4.2	1.61	26.0	15.0	55.0
③1 T. T.	15・♂	"	4.1	1.65	24.8	10.0	42.0
③2 J. K.	15・♀	"	3.7	1.00	37.0	7.1	54.0
③3 S. H.	16・♀	"	2.6	1.27	18.9	4.6	40.0
③4 M. A.	14・♀	"	1.0	0.75	13.3	> 320	> 320
③5 U. S.	17・♀	"	1.2	0.82	14.6	> 320	> 320
③6 H. I.	17・♀	"	1.7	0.83	20.4	> 320	> 320
Mean \pm S. D.			3.0 \pm 1.3	1.35 \pm 0.5	21.9 \pm 7.4		

表 5 : 下垂体性小人症

症 例	年齢・性 (Yr)	身 長 (-σ)	T ₄ -I (μ g/dl)	T ₃ (ng/ml)	T ₄ /T ₃	TSH (μ u/ml)	TRH 試 験	T ₄ 50 μ g 補充療法中			
								T ₄ -I (μ g/dl)	T ₃ (ng/ml)	T ₄ /T ₃	TRH 試 験
③7 H. H.	9・♂	4.6	2.8 \pm 0.2	1.58 \pm 0.1	17.8	3.0	過 遅 大 延	3.5	1.15	30.4	無
③8 K. T.	17・♂	4.8	2.2	1.0	22.0	2.6	過 遅 大 延	3.2	1.15	27.8	無
③9 H. O.	19・♂	5.5	1.9 \pm 0.1	0.93 \pm 0.1	20.0	5.8	過 遅 大 延	4.2 \pm 0.7	1.48 \pm 0.2	28.3	無
Mean \pm S. D.			2.3 \pm 0.4	1.17 \pm 0.3	19.9 \pm 2.1			3.6 \pm 0.5	1.25 \pm 0.17	28.8 \pm 1.3	
④0 M. H.	3・♂	3.6	3.8	1.03	36.9	< 2	正 常	8.0	2.46	32.5	無
④1 T. M.	3・♂	3.6	4.1	1.43	28.7	5.2	正 常				
④2 E. H.	9・♂	4.4	5.2	1.91	27.2	5.6	正 常				
④3 M. K.	9・♂	3.5	3.7	1.30	36.2	< 2	正 常				
④4 Y. Y.	12・♂	3.8	3.7	1.12	33.0	7.8	正 常				
Mean \pm S. D.			4.1 \pm 0.6	1.35 \pm 0.6	32.4 \pm 4.3						

(注) ③7~③9, hypothalamic hypothyroidism を示す。

④0~④4, 甲状腺機能正常

症例の内3例(37~39)は basal TSH の上昇を来さないが, TRH 試験で TSH の過大・遅延反応を示し,かつ T_4 は低値, T_3 は正常~正常下限で hypothalamic hypothyroidism と考えられた. 他の5例は血中 T_4 , T_3 , T_4/T_3 比共に正常で TRH 試験に正常反応を示した.

しかしこれらの症例にヒト成長ホルモンの補充療法を行なうと,身長は増加し,食欲・活動性が正常化するが,一方血中ホルモンレベルは(図10)8例中6例で T_4 は低下し, T_3 は不変か逆に上昇する.従って T_4/T_3 比の低下が認められた. また甲状腺ホルモンの低い4例に L- T_4 50 μ gを補充すると T_4 , T_3 , T_4/T_3

比は正常化するが, TRH 試験に無反応を示し,この時のホルモンレベルの最低値は subclinical hypothyroidism のそれに一致する低値であった.

2) 神経性食思不振症(表6)

血中 T_4 , T_3 は低値を示したが,特に T_3 の低下が著しく, T_4/T_3 比が上昇し,他の機能低下症と異なって T_4 優位を示した. basal TSH, 及び TRH 試験は症例49を除き全例低値,低反応を示し, T_3 の低下にもかかわらず TSH の上昇を認めなかった.

考 案

1. 生理的動態について

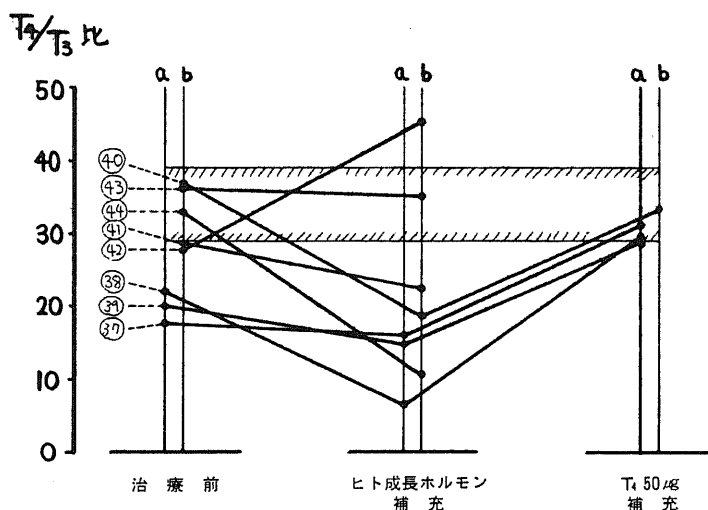


図10: 下垂体性小人症における治療による血中 T_4/T_3 比の変動

(注) a. hypothalamic hypothyroidism を示した3例
b. 甲状腺機能正常の5例

表6: 神経性食思不振症

症 例	年齢・性 (Yr)	身長 (cm)	体 重 (kg)	無月経 期 間 (m)	空腹時 血 糖 (mg/dl)	HGH (ng/ml)	$T_4 - I$ (μ g/dl)	T_3 (ng/ml)	T_4/T_3	TSH (μ u/ml)	TRH試験 Δ TSH (μ u/ml)
45 K. K.	13・♀	151.5	32.65	6	92	2.6	2.5	0.33	75.7	< 2	4.6
46 K. T.	14・♀	163.5	26.15	2	42	8.0	2.8	< 0.25	> 112	< 2	4.4
47 S. N.	14・♀	160.3	42.35	3	51	3.0	2.5	< 0.25	> 100	< 1.25	0
48 Y. K.	14・♀	167.0	42.35	8	87	1.5	2.7	0.65	41.5	7.2	9.8
Mean \pm S. D.							2.6 \pm 0.1	0.37 \pm 0.2	82.3 \pm 30		

1) 各小児期における血中 T_3 値についてはほとんど差がない事が分った。なかんずく生後3~9日の新生児において、それ以後の T_3 値と差がない事が注目される。最近臍帯血及び生後数日間の血中 T_4 , T_3 値について報告があいついでいるが、Abuid ら⁹⁾、及び Erenberg ら¹⁰⁾によれば、臍帯血 T_3 はそれぞれ 0.51 ± 0.05 , $0.50 \pm 0.03 \text{ ng/ml}$ といずれも低値を示し、生後急激に上昇し24時間で 2.62 ± 0.41 , 4.19 ng/ml とピークに達する。一方臍帯血 T_4 値は母体血と差がなく、生後24~48時間で1.5~2倍の上昇を認めている。これまでも新生児の血中 BEI , または T_4 が Man¹¹⁾, Pickering¹²⁾, 中島ら¹³⁾によって、新生児期以後の血中濃度に比し高値を示す事が知られており、これは更に $PBI^{14)15)}$, $^{131}\text{I}-T_3$ $RSU^{16)}$, ^{131}I 甲状腺摂取率¹⁷⁾等の高値と並行する事が分っていたが、出生後の急激な T_3 の上昇が新生児期の機能亢進状態をより明確にしたものと考えられる。この事は生後30分以内に見られる TSH の急激な分泌亢進によると考えられ、臍帯血 TSH $9.5 \mu\text{U/ml}$ は $90 \sim 100 \mu\text{U/ml}$ まで上昇する¹⁸⁾。この時期での TSH 分泌亢進の理由は不明であるが、新生児が新しい環境、特に低体温¹⁹⁾に適應するために起ると推定されている。しかし生後直ちに低体温より保護しても TSH 分泌亢進を抑える事はできず¹⁸⁾、他の原因も考えられなければならない。また最近木村²⁰⁾らは、出生直後より酸素吸入を施行し、5分間で T_3 は1.55倍と対照の1.17倍に比し有意の増加を認め、生後5分という短時間における T_3 の増加は TSH の刺激というよりも、呼吸循環系の変化にもとづく新生児の組織内酸素分圧の上昇により、 T_4 より T_3 への転換が促進されたために生ずる可能性を指摘している。しかしいずれにしても血中 T_3 は3~5日でそれ以後の年長児と変らない濃度になると思われる。

また血中 T_3 値に性差がなく、かつ思春期において変化が見られなかった。思春期は男女性ホルモン分泌急増期にあり、これによってサイロキシン結合蛋白の変化が見られる事が知られている。しかし中島ら²¹⁾によれば、思春期の T_4 値はその前後と有意差がなく、かつ性差も認められない。今回得られた T_3 値も T_4 値と同じくその前後と有意差がなく、したがって血中レベルに関しては性ホルモンの影響はほとんどないと推定されよう。しかし一方 TRH 試験による TSH 分泌に関しては、思春期における同年令の男女間に有意の差²²⁾が見られ、かつ卵胞期と黄体期で有意の差が見られたという報告²³⁾もあり、今後性ホルモンと血中甲状腺ホルモンとの関係について更に検討すべきと思

われた。なお妊婦の血中 T_3 が成人値に比し高値を示したが、妊娠に伴う血中 Estrogen の上昇により TBG が増加し、TBG に並行して高値を示したものと思われる。

2) TSH 負荷で血中 T_3 が早期に、かつ著明な上昇を示す事は諸家の報告²⁴⁾と一致するが、5日間にわたって血中ホルモンレベルの変動を検討した報告はない。症例は少ないが、 T_3 優位の状態が5日間認められた事は注目に値する。 T_3 の著明な上昇については甲状腺よりの選択的 T_3 分泌の増加を示す報告²⁵⁾²⁶⁾もあるが、一般に TSH は甲状腺での合成、分泌に有意の T_4/T_3 比の変化を及ぼさない²⁷⁾と考えられている。 T_4 , T_3 の変動は T_4 , T_3 それぞれの血中濃度、代謝、分布等に差があるため、同じ比率で分泌増加があったとしても、結果的に T_3 の上昇が認められる事になり、正確な量的な比較は困難であると思われる。

3) T_4 , T_3 の下垂体 TSH 分泌抑制作用に関して、下垂体 TSH 分泌細胞が T_3 のみの受容体を持つのか、 T_4 と T_3 にそれぞれ特異的受容体があるのかについては議論²⁸⁾²⁹⁾が多い、よって甲状腺ホルモンのフィードバック調節についても意見の一致を見ず、最近 Wenzel ら³⁰⁾は T_4 1 mg , T_3 $50 \mu\text{g}$ それぞれ1回投与にて TSH 分泌抑制の効果を TRH 試験を経時的に施行し検討している。 T_3 負荷後2時間で有意の抑制が見られ、24時間で最大となった。 T_4 負荷では T_3 の場合に比し抑制の程度は弱く、48時間後有意の抑制が認められた。よって T_3 が TSH 分泌調節に関与し、 T_4 負荷での抑制の時間的な遅れについても、 T_4 より T_3 への intrapituitary conversion に要する時間が主な原因としている。一方 Gress ら³¹⁾は T_4 3 mg 1回、 T_3 $50 \mu\text{g}$ 12時間間隔でそれぞれ負荷し、10時間後両負荷群で同程度の TSH 分泌抑制を認め、72時間まで持続増強した。よって T_4 と T_3 とに有意な差を認めなかったと述べている。

以上2つの報告は一致しないが、TSH 分泌抑制は当然その負荷量に左右されると考え、今回の検討では T_4 2 mg (大人の 3 mg にほぼ相当) 1回、 T_3 $50 \mu\text{g}$ 12時間間隔で2回それぞれ負荷し、かつ PTU 投与の前処置で、 T_4 , T_3 それぞれの効果をより明確にしようと試みた。 T_4 の負荷量は T_3 の20倍量であり、生物学的活性の差を考慮しても T_4 が量的に多い事は疑いえない、しかし結果的にはいずれの時点においても抑制効果は明らかに T_3 で強く、相対的等量が負荷された場合、 T_3 の抑制効果が著しく強い事は容易に推定される。しかし T_4 投与でも血中 T_4 濃度の上昇に一致して明らかな抑制効果が見られ、この時血中

T_3 は上昇していないことから T_4 にも TSH 分泌抑制効果がある事は明白である。しかも T_4 による抑制効果が 2 相性で、以後 72 時間まで次第に抑制が強くなる点は T_3 負荷でのパターンと異なっており、この遅発効果は血中に上昇する T_3 の作用に帰せられるものと推定される。

また負荷後 72 時間で施行した TRH 試験の 3 時間後、血中 T_3 は T_4 投与群で上昇し、 T_3 負荷群では認められなかったが、TSH 分泌には両群でほとんど差がない。この原因として最近紫芝ら³²⁾、及び Vigneri ら³³⁾ が報告している Short feed-back regulation (short-loop regulation) の効果によると推定された。彼らは T_3 負荷によって甲状腺の TSH に対する感受性が低下する事を確かめている。甲状腺ホルモン投与で TSH 分泌は抑制されるが絶対的なものではないので、 T_4 負荷群では TRH 試験で分泌される若干の TSH に反応して T_3 は上昇するが、 T_3 負荷群では甲状腺の TSH に対する感受性が低下し、 T_3 の上昇は認められなかったと思われる。

なお T_3 負荷群で一例 4、24 時間でなお抑制が見られなかったが、血中 T_4 、 T_3 値は他と変る所なく、抑制閾値には個人差があるのか、または間脳下垂体系に何らかの異常があるのかもしれない。

2. 病的動態について

1) 視床下部 TRH、下垂体 TSH 分泌異常がある場合。

TRH 欠損による機能低下症の特徴は、①甲状腺機能低下があること、②原発性とは異なり TSH は増加してないこと、③下垂体は障害されていないから TRH 試験に反応を示す(しばしば遅延反応を示す)ことである。我々の下垂体性小人症の中の 3 例は上記特徴を満足し、hypothalamic hypothyroidism と考えられる。

これらの症例に T_4 を補充した場合、小量の T_4 投与で TRH 試験に TSH は無反応を示し、この時の血中ホルモンレベルは subclinical hypothyroidism にある慢性甲状腺炎のそれと一致する低値であった。TRH 欠損状態においては甲状腺ホルモンのフィードバックに対する下垂体 TSH 分泌の閾値は低下している³⁴⁾と考えられ、小量の外因性 T_4 投与で TSH 分泌は容易に抑制されたと思われる。一方この事とは対照的に、乳幼児での T_4 適正維持補充量で血中 T_4 、 T_3 は正常値を超え、TSH 分泌は容易に抑制されない。クレチン症では長期間の甲状腺ホルモン欠乏に対し、TRH の分泌亢進、TSH の過剰分泌が生じ、ひいては下垂体 TSH 分泌の閾値は高まり、外

因性 T_4 投与に対し、TSH 分泌は抑制されにくくなったと考えられよう。しかし我々の症例は、これまでの成書にみられる補充量では TSH 分泌が完全に抑制され、多過ぎるのではないかという疑問³⁵⁾³⁶⁾から少量ずつ数カ月の間隔で減量し、その時点での TRH 試験、 T_4 、 T_3 濃度の測定を行ってきたので、単にクレチン症では TSH 分泌の閾値が高いこと、TSH 貯蔵が増加していることのみで説明できると思われる。実際に小児では血中ホルモンレベルが高値を示すような多量の補充量が必要なのか、また正常小児においても TSH 分泌が抑制されにくいのかどうかは今後の検討すべき問題である。

また hypothalamic hypothyroidism と関連して神経性食思不振症では、臨床的に無月経、便秘、低体温、徐脈、BMR の低値と甲状腺機能低下を示しながら、TSH 上昇が見られず、TRH 試験に反応を示し、やはり視床下部の異常が考えられる³⁷⁾。しかし T_4 に比し T_3 の低下が著しく、 T_4/T_3 比は上昇し、hypothalamic hypothyroidism での T_4/T_3 比低下とは相異なる。従って神経性食思不振症での選択的 T_3 低値をこの視床下部異常のみでは説明できず、後述する末梢での T_4 より T_3 への変換の障害も考えられよう。

2) 甲状腺からのホルモン分泌に異常がある場合

i) 機能亢進症：未治療での血中 T_4 、 T_3 は共に高値を示すが、特に T_3 の上昇が著しく、 T_4/T_3 比は低下し、 T_3 優位の血中ホルモンレベルを示した。この事は成人での諸家の報告と一致する。また PTU 治療後の T_3 の変動については Abuid ら³⁸⁾、及び Larsen²⁴⁾ は治療開始後 3～5 日で急激に減少し、 T_4/T_3 比の上昇を認め、更に治療を続けると T_4 に先行して T_3 が正常化すると述べ、満間³⁹⁾は 54% で T_4 、 T_3 がほぼ同時に正常化し、36% で T_3 が遅れて正常化すると述べている。前者で T_3 の正常化が先行する理由としては、PTU 投与量が 750～1200 mg/日と我々の症例の 3～4 倍多く、PTU により甲状腺でのホルモン合成がより完全に障害され、 T_3 の半減期⁴⁰⁾が T_4 に比し 1/6 と短い事より T_4 より T_3 がより急速に減少するためか、または PTU の末梢作用としての T_4 から T_3 への変換がより強く阻止されたためかと思われる。これに対し我々のバセドウ病においては、 T_4 、 T_3 はほぼ同時に正常化した。しかし 2 年以上の長期治療例では T_4 が正常～正常下限を示すのに対し、 T_3 は高値で T_3 優位となった。この事は 2 年間不完全治療を受け、機能亢進につき PTU を増量された症例⑧で顕著に見られる。Hooper ら⁴¹⁾ はバ

セドウ病治療後2～5年経過し、機能正常の35例について、 T_4 、 T_3 は正常範囲にあるが、平均値で T_3 の有意の上昇を認めている。またこの T_3 優位は Hashitoxicosis において著しく、早期に T_4 が正常化したのに対し、 T_3 は高値を示し T_4/T_3 比は正常及びパセドウ病治療後の T_4/T_3 比と有意の低値を示した。

パセドウ病の長期治療例、及び Hashitoxicosis の治療後において T_3 優位の血中ホルモンレベルを示す理由については種々考えられている。PTUは甲状腺にとり込まれたヨード(I^-)が酸化され、活性型のヨード(I_2)になる段階、moniodothyrosine (MIT), diiodothyrosine (DIT)が縮合して T_4 、 T_3 を産生する段階に作用する事は知られているが、更に MITよりDITへの変換を障害⁽⁴²⁾⁽⁴³⁾する重要な作用を有し、MIT/DIT比は上昇し、結果的に T_3/T_4 比も上昇し、 T_3 の相対的過剰分泌となる事が考えられる。また森田ら⁽⁴⁴⁾は橋本病でTSHは T_3 値と相関なく、 T_4 値及びfree T_4 indexと逆相関するので、Hashitoxicosisにおいても治療後 T_4 の低下がフィードバックによりTSH reserveの増加をもたらし、 T_3 が最大限に反応して甲状腺機能を正常に保とうとする結果、 T_3 が高値を示すのだろうと述べている。しかし治療数ヵ月後のTRH試験でTSH無反応を示す時期での T_3 優位を説明する事は困難である。中島ら⁽⁴⁵⁾は橋本病甲状腺内ヨード代謝について、腺内 T_3/T_4 比の明らかな上昇を認めており、有機化障害による甲状腺内ヨード欠乏を指摘し、血中 T_3 優位の主因を甲状腺内に求めている。ヨード欠乏⁽²⁷⁾においては甲状腺内 T_3/T_4 比は著明に上昇し、かつ甲状腺内での T_4 より T_3 への変換が加わり、更に高い T_4/T_3 比で甲状腺ホルモンが分泌される事が分っている。

以上よりパセドウ病長期治療例、Hashitoxicosis治療後の血中 T_3 優位を甲状腺組織障害、そしてそれに伴う甲状腺内ヨード欠乏と関連づけて説明する事ができるかと思われる。この事は ^{131}I で治療⁽⁴⁶⁾⁽⁴⁷⁾を受けた機能亢進症で、 T_4 低値であるのに対し、 T_3 は正常か高値を示す事からもうなずけうるし、我々の T_3 -thyrotoxicosisの症例において、PTU治療後7ヵ月で、過形成の組織像がび慢性の慢性甲状腺炎に一致する像へ変化した事から、長期治療例のパセドウ病においてもかなりの組織障害が出現して、 T_3 優位の血中ホルモンレベルを示すに至ったと考えられる。

また甲状腺外の因子として末梢での T_4 より T_3 への変換が亢進する⁽⁴⁸⁾事も考えられるが、未だ明確にされていない。しかし T_3 優位の臨床的な意義は大きく、 T_4 が低値を示しても、 T_3 高値が続く限り減量に

て再発を認め、 T_4 値に関係なく T_3 値を正常下限に維持するよう投与量を増減しなければならないと考えられた。

ii) 機能低下症：血中 T_4 、 T_3 は共に低下し、フィードバック機序によりTSH分泌は亢進し、TRH試験にTSHの過大反応を認める。よって適正維持補充量をTRH試験に正常反応を示す時の T_4 量とすれば、体表面積当りの補充量と年齢との関係は逆相関を示し、かつその補充量での血中 T_4 、 T_3 濃度も年齢と逆相関を示した。従ってTSH分泌を正常化させるに必要な血中 T_4 、 T_3 レベルは乳幼児で高く、正常値を超える。この事の病態生理学的意義についてはすでに論述した。一方年長児では血中 T_4 、 T_3 は正常値を示し、 T_4 、 T_3 比もほぼ正常範囲に入り、成人での T_4 補充療法で T_4/T_3 比が正常より有意に上昇する報告⁽⁴⁹⁾と異なる。この事は小児期の血中 T_3 値が成人の平均値よりやや高い事と一致して、小児期における T_3 の重要性を示唆するものであろう。

また成人での甲状腺機能低下症治療について、長滝ら⁽⁴⁹⁾は T_4 投与でbasal TSHを正常化させる量を適正維持量として、その補充量での血中 T_4 、 T_3 値を測定した場合、 T_4 値は全例正常化するのに対し、 T_3 が低値を示す8例の内5例でTRH試験に過大反応を認め、 T_3 値正常のものは大部分正常反応を示した。この事より甲状腺機能の正常化には血中 T_3 が最も重要な意義を持つと述べている。一方 T_3 で粘液水腫を治療した場合、Cottonら⁽⁵⁰⁾はbasal TSHを正常化させるのに最低75 μ g/日を必要とし、別の報告⁽⁵¹⁾ではこの補充量で血中 T_3 は正常の3倍程の高値を示したと述べ、この事より T_3 単独ではTSH分泌を抑制する力が弱く、 T_4 の重要性を指摘している。

以上2つの報告はbasal TSHの正常化に働く甲状腺ホルモンの作用に関して、一見矛盾しているが、 T_3 の血中半減期は一日で、 T_4 の1/6と短かく、血中レベルは T_3 投与後2～4時間でピークに達し、12～24時間で前値まで低下する⁽⁵²⁾事より、終日 T_3 が正常値以上の血中レベルを維持するためには、 T_3 投与後血中 T_3 レベルが3倍以上の高値となる必要があるであろう。従ってTSH分泌を抑制する力が T_4 に比し T_3 が弱いということではなく、前者の報告と同様 T_3 の重要性が強調されよう。

またこの事とは逆に慢性甲状腺炎による subclinical hypothyroidismでTSH上昇は T_3 値より T_4 値と逆相関し、 T_4 の低下がフィードバックを介してTSH分泌により強く作用するのではないかという考えが導かれる。しかしこの時の T_3 は代償的に

上昇したものと考えられるので、 T_3 値と TSH 分泌亢進との間に一定の関係を見出し難いが、 T_3 の低下とともに basal TSH は著しく上昇し、clinical hypothyroidism に移行する、よって T_3 の低下も TSH 分泌亢進に重要な意義を有していると考えられる。以上より臨床的には subclinical hypothyroidism の早期発見には T_4 値の測定が有用であり、clinical hypothyroidism の診断には T_3 値の測定が重要となるであろう。

3) 末梢での T_4 から T_3 への変換に異常がある場合

神経性食思不振症における選択的 T_3 低値に関して末梢での T_4 から T_3 への障害が想定される旨前述したが、 T_3 の選択的低下は肥満患者の飢餓療法中、肝疾患、長期重症患者、臍帯血でも認められる。Portnay ら⁵³⁾ は飢餓時の甲状腺ホルモンレベルに及ぼす影響を調べ、total 及び free T_3 は低下するも、free T_4 は逆に上昇し、basal TSH、TRH 試験に対する TSH 反応は正常と差がなく、原因として末梢での T_4 より T_3 への変換の低下を指摘している。また Vagenakis ら⁵⁴⁾ は rT_3 を T_4 、 T_3 と同時測定し、飢餓により末梢での T_4 から T_3 への代謝経路が変わり、 T_4 より不活性型の rT_3 が産生されるようになる事を証明している。 rT_3 に関して、Chopra ら⁵⁵⁾ は臍帯血及び生後4日までの rT_3 は成人に比し有意に高く、生後すぐに見られる急激な TSH 分泌増加に反応して上昇する T_4 、 T_3 とは態度を異にし、TSH に無関係で、甲状腺より分泌される事はないと述べている。臍帯血で T_3 が低い事については多くの説明がなされているが、 T_3 の代謝の亢進⁵⁶⁾、甲状腺での T_3 生成の低下⁵⁷⁾ は考えられず、末梢での T_4 より rT_3 への代謝経路の変更を含め、 T_3 への変換が減少している事が大きな原因と考えられる。また肝疾患については rT_3 の報告は見えていないが、Nomura ら⁵⁸⁾ は total 及び free T_4 は正常よりむしろ上昇し、 T_3 は有意に低下し、肝障害の程度と相関すると述べ、肝での T_4 より T_3 への変換の減少を T_3 低下の原因としている。長期重症患者⁵⁹⁾ では末梢組織での T_3 の選択的減少を認め、組織での T_4 から T_3 への変換の障害が血中 T_3 低下の原因であると考えられている。

これらの病態において T_4 より T_3 への変換の障害、また T_4 より rT_3 への alternate pathway への代謝促進が見られ、選択的血中 T_3 低値の原因が末梢にあると思われる。神経性食思不振症においても、低栄養状態に対する自己防衛的な反応の結果、より生物学的活性の強い T_3 の産生を末梢において調節して

いると思われた。一方この事はヒト成長ホルモンで治療された下垂体性小人症に於て、逆に選択的血中 T_4 低値が認められる事と対照的である。ヒト成長ホルモンの補充で身長が伸び、食欲、活動性も正常化し、末梢での甲状腺ホルモンの需要は高まる。しかし間脳下垂体系の障害により TSH を介する甲状腺からのホルモン供給が十分でなく、末梢で T_4 より T_3 への変換が亢進し、より活性の強い T_3 の産生が増加し、 T_4 の低下を来したと考えられる。この時点で T_3 がむしろ上昇傾向にある事はこの仮説を裏付けるものである。

また飢餓時、肝疾患、長期重症患者、及び臍帯血で TSH が T_3 低値にかかわらず正常である事の理由は、血中 T_4 が正常で、free T_4 はむしろ上昇している所から T_4 が TSH 分泌調節に大きく関与している事が想像される。しかしホルモン不活性型とされている rT_3 が TSH 分泌に何らかの作用を持っている可能性や、低栄養状態に伴う他の因子が末梢での T_3 産生及び TSH 分泌調節に関与している可能性も否定できず、今後の検討すべき問題であろう。

以上各種病態における血中 T_4 、 T_3 、 T_4/T_3 比、TSH の動態、及び TRH 試験の成績をまとめると表7の如くなる。

結 論

1. 小児期における血中 T_3 値は新生児 1.40 ± 0.2 6、乳児 1.56 ± 0.28 、幼児 1.49 ± 0.20 、学童 1.52 ± 0.1 7、思春期 1.48 ± 0.25 ng/ml とそれぞれに有意差なく、かつ成人値 1.39 ± 0.17 ng/ml とも有意差が認められなかった。

2. 正常小児に TSH 負荷を行なうと、血中 T_3 は T_4 に比しより急速に、かつ著明な上昇を認め、 T_4/T_3 比は急激に減少し、この T_3 優位の血中レベルは負荷後5日間認められた。

3. 正常小児において下垂体 TSH 分泌抑制効果に対する T_4 、 T_3 のフィードバック作用の相異を TRH 試験での TSH の反応性を指標に経時的に追跡し検討した。 T_3 の TSH 分泌抑制に及ぼす影響が T_4 よりはるかに強く、かつ血中レベルが正常化しても72時間以上持続する。一方 T_4 自体にも TSH 分泌抑制効果が認められ、その効果は2相性で T_4 の上昇に一致した速い効果と、24~72時間にわたる遅い効果があった。

4. 小児バセドウ病の長期治療例、及び Hashitoxicosis 治療後の血中ホルモンレベルは T_3 優位であり、治療は T_4 値に関係なく、 T_3 値を正常下限に維

表 7: 各種病態における血中 T_4 , T_3 , T_4/T_3 比, ※

対 象	basal				TRH 試 験	
	T_4	T_3	T_4/T_3	TSH	TSH 反応	T_4/T_3 の変化
甲状腺機能正常	→	→	→	→	正 常	↓
甲状腺機能亢進 バセドウ病	↑	↑↑	↓↓	↓~→	無	→
治療早期	→	→	→	↓~→	無 ~ 正常	→~↓
2 年以上長期治療後	→	↑	↓	↓~→	無 ~ 正常	→~↓
Hashitoxicosis	↑	↑↑	↓↓	↓~→	無	→
治 療 後	→	↑	↓	↓~→	無 ~ 正常	→~↓
甲状腺機能低下 クレチン症	↓↓	↓	↓	↑↑	過 大	→
T_4 適正補充(乳幼児)	↑	↑	↘	→	正 常	→
T_4 適正補充(思春期)	→	→	→	→	正 常	→
慢性甲状腺炎 (subclinical hypo)	↓	→~↘	↓	→~↗	過 大	↓
下垂体性小人症 (hypothalamic hypo)	↓	→~↘	↓	→	過大~遅延	↓
ヒト成長ホルモン補充	↓↓	→	↓↓	→	過大~遅延	↓
T_4 補充 (小量)	→	→	→	↓	無	→
神経性食思不振症	→~↘	↓↓	↑↑	→	正常~遅延	↓
飢餓・肝疾患・重病・臍帯血	→	↓	↑	→	正 常	↓

※ TSH の動態, 及び TRH 試験による TSH 反応性, T_4/T_3 比の変化

持するのを目標にすべきと思われた。

5. 原発性甲状腺機能低下症を T_4 で補充療法を行う時, その適正維持補充量を TRH 試験で TSH が正常反応を示した時の T_4 量とすれば, 体表面積当りの補充量は年令と逆相関し, この量での血中 T_4 , T_3 濃度も年令と逆相関し, 乳幼児では正常値を超え, かつ T_3 優位であった。また hypothalamic hypothyroidism を示した下垂体性小人症では少量の T_4 投与で, 正常下限の血中 T_4 , T_3 レベルを示す時に既に TSH 分泌が抑制された。

6. subclinical hypothyroidism を示した小児慢性甲状腺炎で, TSH 上昇は T_3 値よりも T_4 値と逆相関し, 早期発見には T_4 値の測定が有用であり, clinical hypothyroidism の診断には T_3 値の測定が重要である事が判明した。

7. 下垂体性小人症にヒト成長ホルモン補充療法を行なうと, 選択的血中 T_4 低値がみられ, 一方神経性

食思不振症では選択的血中 T_3 低値が見られ, これらの原因として前者は末梢での T_4 より T_3 への変換の亢進, 後者は低下が想定された。

稿を終えるに臨み, 終始御懇篤な御指導と御校閲を賜りました恩師中島博徳教授に衷心より深甚の謝意を表します。また数々の御教示と御助力をいただきました佐藤保講師をはじめ, 鈴木祐吉先生, 石黒和正先生に深く感謝致します。

本論文の一部は昭和48年第7回, 昭和49年第8回, 昭和50年第9回日本小児内分泌学研究会, 及び昭和49年第17回甲状腺研究同好会においてそれぞれ発表した。

なお本研究は厚生省指定疾患橋本病調査研究班研究費によるところが大である。

文 献

- 1) Gross, J. and Pitt-Rivers, R. : Lancet, 1, 429 (1952).
- 2) Lerman, J. : J. Clin. Invest., 13, 1341

- (1953).
- 3) Braverman, L. E., Ingbar, S. H. and Sterling, K. : J. Clin. Invest., 49, 855 (1970).
- 4) Pittman, C. S., Chambers, J. B. and Read, V. H. : J. Clin. Invest., 50, 1187 (1971).
- 5) Chopra, I. J., Dussault, J. H., Fisher, D. A. and Solomon, D. H. : Clin. Res., 19, 560 (1971).
- 6) Chopra, I. J. : J. Clin. Invest., 54, 583 (1974).
- 7) Vagenakis, A. G., Burger, A., Portnay, G. I., Rudolph, M., O'Brian, J. T., Azizi, F., Arky, R. A., Nicod, P., Ingbar, S. H. and Braverman, L. E. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 41, 191 (1975).
- 8) 竹谷徳雄・佐藤 保・中島博徳 : ホと臨床, 22, 91 (1974).
- 9) Abuid, J., Stinson, D. A. and Larsen, P. R. : J. Clin. Invest., 52, 1195 (1973).
- 10) Erenberg, A., Phelps, D. L., Lam, R. and Fisher, D. A. : Pediatrics, 53, 211 (1974).
- 11) Man, E. B., Pickering, D. E., Walker, J. and Cooke, R. E. : Pediatrics, 9, 32 (1952).
- 12) Pickering, D. E., Kontaxis, N. E., Benson, R. C. and Meecham, R. J. : Amer. J. Dis. Child, 95, 616 (1958).
- 13) 中島博徳・堀口東司 : 医学のあゆみ, 67, 95 (1969).
- 14) Danowski, T. S., Johnston, S. Y., Price, W. C., Mckelvy, M., Stevenson, S. S. and McCluskey, E. R. : Pediatrics, 7, 240 (1951).
- 15) Perry, R. E., Hodgman, J. E. and Starr, P. : Pediatrics, 35, 759 (1965).
- 16) Clark, F. and Horn, D. B. : J. Clin. Endocrinol., 25, 39 (1965).
- 17) Fisher, D. A., Oddie, T. H. and Burroeghs, J. C. : Amer. J. Dis. Child, 103, 738 (1969).
- 18) Fisher, D. A. and Odel, W. D. : J. Clin. Invest., 48, 1670 (1969).
- 19) Fisher, D. A. and Oddie, T. H. : Amer. J. Dis. Child, 107, 574 (1964).
- 20) 木村孔右・水野正彦・坂元正一・長滝重信 : 日本内分泌学会東部々会講演要旨集, 12, 12 (1975).
- 21) 中島博徳・新美仁男・堀口東司・瓜生東一・首村紀夫・松本 生・藤森宗徳・田井千津子・佐々木望・村田光範 : ホと臨床, 17, 87 (1969).
- 22) Hall, R., Ormston, B. J., Besser, G. M., Gryer, R. J. and Mckendrick, M. : Lancet, 1, 759 (1972).
- 23) Franco, E. S., Garcia, M. D., Cacicedo, L., Zurro, A. M. and Rey, F. E. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 37, 736 (1973).
- 24) Larsen, P. R. : Metabolism, 21, 1073 (1972).
- 25) Taurog, A., Porter, J. and Thio, D. : Endocrinology, 74, 902 (1962).
- 26) Matsuda, K. and Greer, M. A. : Endocrinology, 76, 1012 (1965).
- 27) Greer, M. A. : Mayo ClinicProc., 47, 944 (1972).
- 28) Schadlow, A. R., Surko, M. I., Schwartz, H. L. and Oppenheimer, J. H. : Science, 176, 1252 (1972).
- 29) Sufi, S. B., Toccafondi, R. S., Malan, P. G. and Ekins, R. P. : J. Endocr., 58, 41 (1973).
- 30) Wenzel, K. W., Meinhold, H. and Schleusener, H. : Acta Endocr., 80, 42 (1975).
- 31) Gress, K. H. and Iifner, M. : Acta Endocri. (Kbh) Suppl., 199, 167 (1975).
- 32) Shishiba, Y., Takaishi, M., Miyachi, Y. and Ozawa, Y. : Endocrinol. Japon., 22, 367 (1975).
- 33) Vigneri, R., Squatrito, S., Pezzino, O., Filletti, S. and Polosa, P. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 41, 974 (1975).
- 34) 佐藤 保・石黒和正・鈴木祐吉・竹谷徳雄・長沖 武・小泉晶一・中島博徳 : 日本内分泌学会東部々会講演要旨集, 12, 5 (1975).
- 35) Stock, J. M., Sulks, I. and Oppenheimer, J. H. : New Engl. J. Med., 290, 529 (1974).
- 36) 中島博徳・佐藤 保・竹谷徳雄 : 治療, 57, 533 (1975).
- 37) Miyai, K., Yamamoto, Y., Azukizawa, M., Ishibashi, K. and Kumahara, Y. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 40, 334 (1975).
- 38) Abuid, J. and Larsen, P. R. : J. Clin. Invest., 54, 201 (1974).
- 39) 満間照典 : 臨床化学, 11, 164 (1975).
- 40) Oddie, T. H., Fisher, D. A., Dussault, J. H. and Tempson, C. S. : J. Clin. Endocr., 33, 653 (1971).
- 41) Hopper, M. G., Ratcliffe, J. G., Ratcliffe,

- W. A. Spencer, C. A., McLarty, D. G. and Ahexander, W. D. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 40, 807 (1975).
- 42) Slingerland, D. W., Graham, D. E., Joseph, R. K., Mulvey, P. F., Frankas, A. P. and Yamazaki, E. : Endocrinology, 65, 178 (1959).
- 43) Richards, J. B. and Ingbar, S. H. : Endocrinology, 65, 198 (1959).
- 44) 森田陸司・池窪勝治・小西淳二・森 徹・浜田 哲 : 日内会誌, 50, 406 (1974).
- 45) 中島敏郎・井上謙次郎・白永明代・尾前照雄・吉住孝之 : 日内会誌, 51, 434 (1975).
- 46) Sterling, K., Brenner, M. A., Neurman, E. S., Oddel, W. H., Bellabarba, D. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 33, 729 (1971).
- 47) Bellabarba, D., Banard, B. and Langlois, M. : Clin. Endocrinol., 1, 345 (1972).
- 48) Herrman, J., Lehr, H. J., Kroll, H. J., Rusche, H. J., Rudorff, K. H. and Krusnemper, H. L. : Acta Endocr. Suppl., 199, 172 (1975).
- 49) 前田美智子・今井康雄・池田 齊・内村英正・対馬敏夫・松崎 宏・長滝重信 : 日内会誌, 51, 453 (1975).
- 50) Cotton, G. E., Gorman, C. A. and Mayberry, W. E. : New Engl. J. Med., 285, 529 (1971).
- 51) Wahner, H. W. and Gorman, C. A. : New Engl. J. Med., 284, 225 (1971).
- 52) Mansour, S. and Utiger, R. D. : Clin. Endocrinol. Metab., 39, 923 (1974).
- 53) Potnay, G. I., O'brian, T. T., Bush, J., Vaginaskis, A. G., Azizi, F., Arky, R. A., Ingbar, S. H. and Braverman, L. E. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 39, 199 (1974).
- 54) Vagenaskis, S. G., Burger, A., Portnay, G. I., Rudolph, M., O'Brian, J. T., Azizi, F., Arky, R. A., Nicod, P., Ingbar, S. H., Braverman, L. E. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 41, 191 (1975).
- 55) Chopra, I. J., Sack, J. and Fisher, D. A. : J. Clin. Invest., 50, 1137 (1975).
- 56) Dussalt, J. H., Hobel, C. J., Distetano, J. T., Erenberg, A. and Fisher, D. A. : Endocrinology, 90, 1301 (1972).
- 57) Fisher, D. A., Dusoault, J. H., Hobel, C. J. and Lam, R. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 36, 397 (1973).
- 58) Nomura, S., Pittman, C. S. Chambers, J. B., Buck, M. W. and Shimizu, T. : J. Clin. Invest., 56, 463 (1975).
- 59) Sullivan, D. R. C., Bollinger, J. A. and Reichlin, S. : J. Clin. Invest., 52, 83a (1973).

Abstract

The recent development of techniques for the quantitation of T_3 in human serum has led to significant advances in our understanding of thyroid physiology and pathophysiology. It appeared that, in the normal child from newborn to adolescence, there was no significant difference in circulating T_3 concentrations, and T_3 levels were between 0.9 and 2.0 ng/ml. Stimulation by bovine TSH led to an earlier and greater relative increase in serum T_3 than in T_4 , and relative increase continued for 5 days. On the other hand, T_3 was more responsible for inhibition of TRH mediated TSH response than T_4 .

There was a disproportionate increase in T_3 production in the initial hyperthyroidism, which continued in Hashitoxicosis after medical treatment and Basedow's disease after long-term treatment. In hypothyroidism, the T_4 dosage which restored normal TSH responsiveness to TRH was high in infancy (188 $\mu\text{g}/\text{m}^2$), decreasing with age to the level of 105 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ in adolescence. At these T_4 doses, serum T_4 and T_3 concentrations were slightly elevated above the normal range in young children. Other pathologic states of hypothalamic hypothyroidism, and impaired or enhanced peripheral conversion of T_4 to T_3 were further discussed.